FLAGYL® (AVENTIS) VII G 3 a, XIV E 1

Dénomination:
FLAGYL®
métronidazole.
Titulaire de l'enregistrement:
Aventis Pharma s.a., Boulevard de la Plaine 9, 1050 Bruxelles.
Fabricant:
— *Comprimés:* Rhône-Poulenc Santé Propharm (France). — *Ovules:* Specia, Paris (France). — *Solution injectable:* Baxter Healthcare s.a., Castelbar (Irlande).
Composition:
Comprimés à 500 mg: Metronidazol. 500 mg. — Amylum tritici — Polyvidon. — Magnes. stearas q.s. pro tablet. comp. una. — Hypromellose — Macrogol 20.000 obducta.
Ovules à 500 mg: Metronidazol. 500 mg — Adeps solidus q.s. pro ovula una.
Injectable (0,5 g/100 ml et 1,5 g/300 ml), pour perfusion intraveineuse (uniquement délivré en milieu hospitalier): Metronidazol. 500 mg — Natr. phosphas — Acid. citric. — Natr. chlorid. — Aqua q.s. ad 100 ml.
100 ml de perfusion contiennent 0,315 g Na+.
Forme - voie d'administration - conditionnement:
Comprimés à 500 mg. Etuis de 20 comprimés sécables de couleur crème sous blister.
Ovules à 500 mg. Etuis de 10 ovules sous aluscaphe.
Injectable, pour perfusion intraveineuse (uniquement délivré en milieu hospitalier). Poche Viaflex de 100 ml et de 300 ml.
Propriétés:
Le Flagyl est un médicament de synthèse, de la famille des nitro-5 imidazoles, ayant des propriétés bactéricides sur les germes anaérobies. — *Espèces sensibles:* Bacteroïdes fragilis et autres espèces de Bacteroïdes, Fusobacteria, Eubacteria, Clostridia. — *Espèces inconstamment sensibles:* Peptococcus, Peptostreptococcus, Veillonella. — *Espèces habituellement résistantes:* Propionibacterium, Actinomyces.
Il est également bactéricide pour le Gardnerella vaginalis (Haemophilus vaginalis). L'activité antiparasitaire concerne Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica.
Le métronidazole est un inhibiteur de la synthèse des acides ribonucléiques des bactéries et parasites sensibles, qui le métabolisent rapidement; dans le système redox de ces organismes, il y a réduction du groupe nitré, probablement avec formation d'hydroxylamine (et autres métabolites labiles) qui forme un complexe avec l'ADN, ce qui arrête toute synthèse d'acide nucléique. Les CMB sont pratiquement égales aux CMI; pour Bacteroïdes fragilis, elles se situent entre 0,4 et 6,25 µg/ml et autour de 6 µg/ml pour Tichomonas vaginalis et Entamoeba histolytica.
Les concentrations sériques maximales sont atteintes: — en 2 heures après une prise orale; — à la fin d'une perfusion de 100 ml en 20 min.
Après administration unique de: — 500 mg par voie orale, la $C_{max.}$ moyenne est de 13 µg/ml; — 2 g par voie buccale, elle est de 40 µg/ml en moyenne; — 500 mg par perfusion I.V. en 20 minutes, elle est en moyenne de 18 µg/ml à la fin de la perfusion; — 1.500 mg par perfusion I.V. en 60 minutes, elle est en moyenne à la fin de la perfusion de 40 µg/ml; 24 heures après, elle est en moyenne de 3,9 µg/ml.
Après administration répétée de: — 200 mg par voie buccale, 3 x par jour, 7 jours consécutifs, un plateau de 6 µg/ml s'obtient dès le 3ème jour; — 500 mg en perfusion I.V., 3 x par jour, donne après 2 jours un plateau en moyenne de 19 µg/ml.
Le métronidazole diffuse bien dans les tissus; son volume de distribution est de 1,1 ± 0,4 litres/kg. La liaison aux protéines sériques est faible: 10 à 20 %. La présence d'aliments n'influence pas significativement la résorption. Par voie vaginale le métronidazole est résorbé par la muqueuse et détectable dans le plasma. Le temps de demi-vie est de 7,3 ± 1 h. Le métronidazole est transformé essentiellement au niveau hépatique en deux métabolites (un dérivé hydroxyéthyl bactériologiquement actif et un dérivé acétylacide bactériologiquement inactif) non conjugués. Il est éliminé principalement (40 à 70 %) par voie urinaire (30 % sous forme inchangée); 6 à 15 % est excrété par les fèces. Le métronidazole et ses métabolites sont rapidement éliminés par hémodialyse. Le métronidazole traverse le placenta et passe dans le lait maternel.
Indications:
— Traitement des infections par germes anaérobies non sporulants, particulièrement Bacteroïdes fragilis et autres espèces de Bacteroïdes. — Urétrites et vaginites à Trichomonas vaginalis. — Amibiase intestinale et hépatique. — Giardiase intestinale. — Vaginose bactérienne (appelée également vaginite non-spécifique, vaginite à Gardnerella et vaginose par anaérobies).
Posologie et mode d'emploi:
Pour la voie orale, la tolérance digestive est améliorée en faisant absorber les comprimés au cours des repas.
Infections à germes anaérobies sensibles (solution injectable, comprimés).
Adultes: — par voie orale, 3 x 500 mg par jour pendant ± 7 jours; — par voie I.V., en perfusion à raison de 100 ml par 20 minutes, 3 x 500 mg par jour, soit 1,5 g (= 300 ml) en 60 minutes, ceci jusqu'à ce que le malade puisse s'alimenter à nouveau normalement.
Enfants de < 12 ans: — 20 à 30 mg/kg/jour en trois administrations, soit par voie orale, soit par voie I.V., selon les possibilités.
Ce traitement n'exclut pas les mesures chirurgicales éventuellement nécessaires telles que drainage, débridement, e.a.
Trichomoniase (comprimés, ovules).
Chez la femme: — posologie préférentielle: 2 g en une seule prise; — soit 250 mg 3 x par jour, pendant 7 jours; — soit un ovule le soir, au fond du vagin, pendant 10 à 20 jours.
Chez l'homme: — posologie préférentielle: 2 g en une seule prise; — soit 250 mg 3 x par jour, pendant 7 jours.
Il est important de traiter simultanément le(s) partenaire(s) sexuel(s) qui peuvent être des porteurs asymptomatiques. En cas de récidive, un nouveau traitement sera institué après un intervalle de 4 à 6 semaines et après vérification de la leucocytose.
Amibiase intestinale ou hépatique (comprimés). — Adultes: 500 mg, 3 x par jour, 7 jours consécutifs. — Enfants: 40 à 50 mg par kg de poids corporel et par jour, pendant 7 jours.
Lambliase (comprimés). — Adultes: 500 mg par jour, pendant 5 jours. — Enfants: 15 mg/kg/jour en deux ou trois prises pendant 5 jours. Répéter éventuellement le traitement après 10 à 15 jours.
Vaginose bactérienne ou vaginite (non spécifique) à Gardnerella vaginalis (comprimés): 2 x 500 mg par jour, pendant 7 jours. Il est recommandé de faire suivre le même traitement par le(s) partenaire(s) sexuel(s).
Chez l'insuffisant rénal, la demi-vie d'élimination reste inchangée et il n'est pas nécessaire de modifier la posologie. En cas d'hémodialyse, le métronidazole est rapidement éliminé et la demi-vie est réduite à 2 1/2 h.
Chez les malades avec insuffisance hépatique prononcée, il est recommandé de suivre les concentrations plasmatiques et de réduire, s'il le faut, la posologie (métabolisation ralentie).
Contre-indications:
— Hypersensibilité aux imidazoles. — Grossesse et lactation: voir rubrique "Grossesse et Lactation".
Effets indésirables:
Au niveau du système digestif: nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhée, goût métallique, anorexie.
Au niveau du système nerveux central et périphérique: somnolence, céphalées, vertiges, incoordination motrice; troubles psychiatriques (telles confusion et hallucinations); convulsions, neuropathies sensitives périphériques réversibles (signes avant-coureurs: picotements, douleurs, faiblesse dans les mains et/ou les pieds).
Au niveau de la peau et des muqueuses: urticaire, prurit, rash, rougeurs, surinfection à Candida, stomatite, glossite.
Réactions d'hypersensibilité telles fièvre, angio-oedème, exceptionnellement choc anaphylactique.
Réactions hématologiques: très rares cas d'agranulocytose, de neutropénie, de thrombocytopénie.
Réactions hépatiques: très rares cas d'hépatite cholestatique et d'anomalies réversibles des tests de la fonction hépatique.
Par ailleurs, on observe parfois une coloration brun-rougeâtre des urines, due à la présence de certains métabolites.
Une candidose vulvovaginale peut se développer au cours du traitement par le métronidazole. Dans le cas d'infections mixtes (Candida + Trichomonas) il est nécessaire d'associer immédiatement un antimycotique pour éviter le développement d'une candidose vulvovaginale.
De très rares cas de colite pseudomembraneuse ont aussi été signalés de même que des cas exceptionnels et réversibles de pancréatite.
Précautions particulières:
Contrôler la formule leucocytaire en cas d'antécédents de dyscrasie sanguine ou de traitement à forte dose et/ou prolongé, également en cas de traitement répété. Absorption concomitante de boissons alcoolisées: voir rubrique "Interactions".
Interrompre le traitement en cas d'ataxie, de vertiges ou de confusion mentale.
Il faut tenir compte du risque d'aggravation de l'état neurologique chez les malades atteints d'affections neurologiques centrales et périphériques sévères, fixées ou en évolution.
L'utilisation non justifiée et prolongée de ce médicament doit être évitée. Si une administration prolongée s'avère obligatoire, il est recommandé de pratiquer régulièrement des tests hématologiques, spécialement de numération leucocytaire, et les patients doivent être suivis pour toute réaction de type neuropathie périphérique ou centrale (paresthésie, ataxie, vertige, crise épileptique).
La prudence s'impose chez les patients souffrant d'encéphalopathie hépatique.
Le métronidazole s'est révélé carcinogène dans certaines espèces animales (souris et rat). Cependant des études semblables sur le hamster ont donné des résultats négatifs et des études épidémiologiques à large échelle chez l'homme n'ont pas montré de risque cancérigène accru chez l'homme.
Le métronidazole s'est avéré mutagène chez la bactérie in vitro. Dans les études sur cellules de mammifère in vitro ainsi que chez le rongeur ou chez l'homme in vivo, il n'y avait pas de preuve déterminante d'effet mutagène du métronidazole.
Il y a lieu de tenir compte de la possibilité d'une déterioration de la qualité du latex du préservatif ou du diaphragme par les excipients gras des ovules Flagyl.
Incompatibilités:
En principe, il est contre-indiqué de mélanger d'autres médications à la solution pour perfusion I.V.
Grossesse et lactation:
Quelle que soit la voie d'administration, le métronidazole est contre-indiqué au cours du premier trimestre de grossesse. Durant le deuxième et le troisième trimestre il ne peut être utilisé qu'en cas d'absolue nécessité, lorsque les avantages du traitement l'emportent sur les risques possibles pour la mère et le foetus.
Le métronidazole est contre-indiqué pendant la période de lactation. S'il n'y a pas d'alternative, l'allaitement doit être interrompu.
Interactions:
La présence d'aliments dans le tractus digestif n'influence pas l'absorption.
L'association au disulfiram peut entraîner des bouffées délirantes ou un état confusionnel appartenant à un syndrome psychotique aigu.
L'absorption concomitante de boissons alcoolisées est à éviter au cours du traitement et au moins un jour après l'arrêt, un effet disulfiram pourrait survenir.
L'activité clinique de la forme lévogyre de la warfarine est augmentée par l'administration concomitante du Flagyl par inhibition de son métabolisme enzymatique.
Lors du recours aux anticoagulants coumariniques, il est conseillé de contrôler les paramètres de la coagulation (temps de Quick ou thrombotest d'Owren), en vue d'une diminution de la posologie.
Le métronidazole potentialise les curarisants non-dépolarisants.
La phénytoïne et le phénobarbital accroissent l'élimination du métronidazole et en réduisent les taux plasmatiques.
Le métronidazole diminue la clairance du 5-fluorouracile ce qui augmente la toxicité de ce dernier.
Les taux plasmatiques de lithium ou de cyclosporine peuvent être augmentés par le métronidazole.
Il y a lieu de tenir compte de la possibilité d'une détérioration de la qualité du latex du préservatif ou du diaphragme par les excipients gras des ovules Flagyl.
Interférences avec les examens de laboratoire.
Le métronidazole peut immobiliser les tréponèmes et donc rendre un test de Nelson faussement positif.
Les valeurs SGOT et NADH (hydro nicotinamide adenine dinucleotide) peuvent être anormalement basses.
Conduite d'un véhicule et utilisation de machines:
Les patients doivent être informés de la possibilité de réactions de type confusion, vertiges, hallucinations ou convulsions et donc d'éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine si de telles réactions surviennent.
Il est important de se souvenir des interactions possibles avec le disulfiram et l'alcool.
Surdosage:
On ne connait pas de dose maximale; des tentatives de suicide non réussies ont été signalées avec 12 g, sans apparition de symptômes spécifiques. Il n'y a ni antidote, ni traitement spécifique en cas de surdosage.
Conservation:
La validité des comprimés et des ovules est de 4 ans; pour la solution pour perfusion I.V. en flacon verre, elle est de 3 ans; en poche Viaflex, elle est de 2 ans. La solution I.V. sera conservée à l'abri de la lumière, les ovules et les suppositoires, protégés de la chaleur. La date de péremption est indiquée clairement sur l'emballage après le sigle"EX" (1er jour) mois/année.
Délivrance:
Sur prescription médicale. La solution pour perfusion I.V. n'est distribuée qu'en milieu hospitalier.
Dernière mise à jour de la notice:
10.1999.
Prix:

20 comp. 500 mg : € 4,83; 10 ovules 500 mg : € 3,10.
0,5 g / 100 ml - 2 portes : hop; 1,5 g / 300 ml - 2 portes : hop

R/